

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

9. Mai 2017

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Vandetanib

**Vorgangsnummer 2017-01-15-D-270
IQWiG Bericht Nr. 506, veröffentlicht am 18. April 2017**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Vandetanib (Caprelsa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Vandetanib (Caprelsa®) bei Patienten ab einem Alter von 5 Jahren ist bereits das vierte Verfahren beim fortgeschrittenen medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), das dritte mit Vandetanib. Im ersten Verfahren hatte der G-BA am 15. 03. 2012 „Zusatznutzen nicht belegt“ entschieden, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden waren. Im zweiten Verfahren lautete die Festlegung am 15. 03. 2013 „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“. Der Beschluss wurde befristet bis zum 1. Oktober 2020. Als zweites Arzneimittel wurde zwischenzeitlich

Geschäftsführender Vorsitzender Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender Prof. Dr. med. Michael Hallek
Mitglied im Vorstand Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

auch Cabozantinib (Cometriq®) in derselben Indikation bewertet. Im Unterschied zu Vandetanib hat Cabozantinib einen Orphan-Drug-Status. Der G-BA legt am 22. Januar 2015 „geringer Zusatznutzen“ fest.

Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt eine Ausweitung des Anwendungsgebietes von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 5 Jahren beantragt. Der G-BA bestimmte Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie und beauftragte das IQWiG mit dem Bericht. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Der IQWiG Bericht sieht den Zusatznutzen als nicht belegt.

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudie von Vandetanib. Heute kann bei Kindern und Jugendlichen mit fortgeschrittenem, behandlungspflichtigem MTC entweder auch Cabozantinib eingesetzt.
- Basis der Nutzenbewertung ist eine Phase I/II-Studie an 16 Kindern und Jugendlichen mit hereditärem MTC.
- Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom Juli 2011 war keiner der Studienpatienten verstorben. Aktuelle Daten fehlen.
- Daten zum progressionsfreien Überleben und zum Ansprechen entsprechen den Ergebnissen bei Erwachsenen aus der Zulassungsstudie. Der Rückgang tumorassoziierter Laborparameter bestätigt die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik.

Aufgrund der kleinen Zulassungsstudie und des Fehlens eines Kontrollkollektivs ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Im klinischen Alltag wird bei diesen Patienten ein Evidenztransfer aus den Daten der randomisierten Studien im Erwachsenenalter gemacht und ein Behandlungsversuch mit Multikinase-Inhibitoren durchgeführt.

Seit 2006 wurden im deutschen GPOH-MET-Register 7 pädiatrische Patienten mit fortgeschrittenem, behandlungspflichtigem MTC gemeldet und mit Vandetanib behandelt.

Für die Entwicklung einer methodischen Systematik für den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder/Jugendliche ist Vandetanib beim medullären Schilddrüsenkarzinom nur sehr eingeschränkt geeignet.

2. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) ist ein seltener, von den C Zellen der Schilddrüsen ausgehender Tumor. MTC machen etwa 5% aller neu diagnostizierten Schilddrüsenkarzinome aus. Bei einer geschätzten Zahl von 7.000 Neuerkrankten an Schilddrüsenkarzinom in Deutschland kann die Zahl von MTC Patienten auf 300-400 pro Jahr angesetzt werden [1]. Bei 20-25% der Patienten besteht eine genetische Prädisposition.

Nach den Daten des Kinderkrebsregisters [2] macht das Schilddrüsenkarzinom 0,8% aller Krebserkrankungen im Kinder- und Jugendlichenalter unter 15 Jahren aus. Die Zahl der in das GPOH-MET-Register gemeldeten Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom liegt bei 2-3/Jahr. Bei Kindern und Jugendlichen auftretende MTC sind fast immer hereditär auf der Basis eines MultipleEndocrine-Neoplasia-Syndroms Typ 2 (MEN2A oder MEN2B) [3].

Die Therapie des medullären Schilddrüsenkarzinoms erfolgt stadienabhängig [4]. Im lokal begrenzten Stadium besteht eine hohe Heilungschance durch frühzeitige Operation. Der individuelle Krankheitsverlauf von MTC Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung ist sehr variabel. Chemotherapie ist wenig effektiv. Die Remissionsraten liegen unter 20%. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit werden durch Chemotherapie nicht verlängert.

3. Stand des Wissens

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese des medullären Schilddrüsenkarzinome (MTC) spielt das *RET* Protoonkogen. *RET* Mutationen sind bei fast allen Patienten mit genetischer Prädisposition nachweisbar. Beim sporadischen MTC sind *RET* Mutationen bei etwa der Hälfte der Patienten nachweisbar, bei 85% als Mutation *M918T*. Bei Patienten mit sporadischem MTC ohne Nachweis von *RET* Mutationen werden häufig *HRAS*- und *KRAS*-Mutationen nachgewiesen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Kinase-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem MTC in klinischen Phase I-, II- und III Studien evaluiert, u. a. Axitinib, Cabozantinib, Gefitinib, Imatinib, Motesanib, Sorafenib, Sunitinib, and Vandetanib. Als wirksam haben sich insbesondere die Multikinase-Inhibitoren Vandetanib und Cabozantinib erwiesen. Beide wurden in Phase-III-Studien getestet. Als erste Substanz wurde Vandetanib (Caprelsa®) im Februar 2012, nachfolgend Cabozantinib (Cometriq®) im März 2012 von der EMA zugelassen.

Vandetanib wird oral appliziert. Zielstrukturen sind die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR), der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) sowie die *RET*-Rezeptortyrosinkinase (RET). Alle drei Zielstrukturen sind relevant in der Pathogenese des metastasierten MTC. Ebenso wirksam und zugelassen ist Cabozantinib.

Der Verlauf von Patienten mit fortgeschrittenem MTC ist interindividuell sehr unterschiedlich. Auch unter Berücksichtigung der potenziellen Nebenwirkungen medikamentöser Tumortherapie wird der Beginn einer systemischen Behandlung sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen erst empfohlen bei progredienter Erkrankung mit hoher Tumorlast und / oder ausgeprägter Symptomatik. Weitere Kriterien für einen Therapiebeginn können große Tumorlast und drohende Komplikationen sein.

Die Zulassungsstudie zu Vandetanib schloss alle 331 Patienten mit fortgeschrittenem medullärem Schilddrüsenkarzinom ein. Da die Therapieindikation sich aber auf Patienten mit progredienter und behandlungspflichtiger Erkrankung beschränkt, wurde diese Gruppe mit 186 Patienten im Dossier der frühen Nutzenbewertung getrennt ausgewertet, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: TKI - Therapie bei Patienten mit aggressivem und symptomatischem Verlauf eines medullären Schilddrüsenkarzinoms

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Wells, 2012 [5]	Fortgeschritten	Placebo	Vandetanib	331	13 vs 45 ⁶ p < 0,001	19,3 vs 30,5 0,46 ⁷ p < 0,001	0,89 n. s. ⁸
Dossier zu Vandetanib, 2013 [6]	fortgeschritten, aggressiv und symptomatisch	Placebo	Vandetanib	186	16,7 vs 44,4 4,00 p < 0,0001	16,0 vs n.e. 0,47 p < 0,0024	1,06 n. s.
Studie 98 [7]	fortgeschritten		Vandetanib	16	43,8	46	100
Elisei, 2013 [8]	fortgeschritten, Progress in der Bildgebung	Placebo	Cabozantinib	330	0 vs 28 p < 0,0001	4,0 vs 11,2 0,28 p < 0,0001	n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio bzw. Odds Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ Überlebensrate bis zum Datenschnitt 17. 7. 2011;

4. Dossier und Bewertung von Vandetanib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist eine der möglichen Optionen und entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Designs der Zulassungsstudie. Nachdem inzwischen zwei wirksame und zugelassene Multikinase-Inhibitoren zugelassen sind, wird auch bei behandlungspflichtigen Kindern und Jugendlichen regelhaft mit Vandetanib oder Cabozantinib behandelt. Formal erfolgen diese Behandlungen im Rahmen individueller Heilversuche mit Zustimmung der Krankenkasse.

4. 2. Studien

Die ersten frühen Nutzenbewertungen von Vandetanib beruhten auf einer singulären, der D4200C00058 Studie. Diese war randomisiert (2:1), multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Primärer Endpunkt war progressionsfreies Überleben. Die Studie war darauf angelegt, einen HR <0,5 auf einem Signifikanzniveau von 5% zu entdecken. Die Daten dieser Studie werden als Referenz für den Evidenztransfer für die Kinder und Jugendlichen herangezogen.

Basis der jetzigen Nutzenbewertung ist die sogenannte Studie 98. Sie wurde monozentrisch als Phase I/II-Studie am National Institute of Health der USA durchgeführt.

Daten der Zulassungsstudie und der Studie 98 wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der D4200C00058 Studie war das Gesamtüberleben aufgrund einer Switching-(Crossover-)Rate von >60% nur eingeschränkt beurteilbar. Allerdings legte die Analyse der Überlebenskurven aller Patienten nahe, dass Patienten im Kontrollarm innerhalb der ersten 12 Monate eine erhöhte Sterblichkeit hatten [5].

Im pädiatrischen Studienkollektiv war keiner der 16 Patienten zum Datenschnitt aus dem Jahr 2011 verstorben. Leider fehlen weitere Nachbeobachtungsdaten.

4. 3. 2. Morbidität

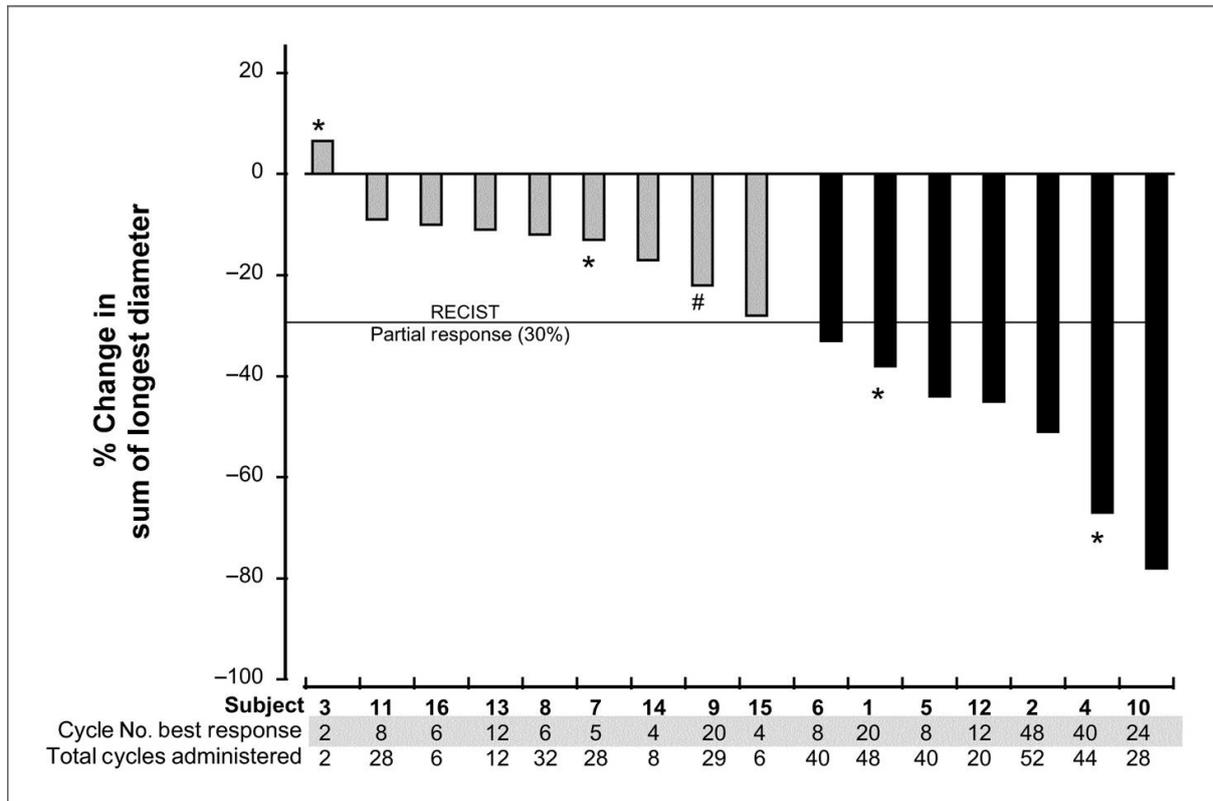
4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFÜ) in der Gesamtstudie wurde durch Vandetanib um 11,2 Monate auf 30,5 Monate verlängert, HR 0,46. Die für Kinder und Jugendliche berechnete PFÜ liegt mit 46 Monaten über diesem Wert.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Ansprechrate nach RECIST Kriterien war unter Vandetanib signifikant höher als in der Vergleichstherapie (**16,7** vs **44,4%**). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant. Die Ansprechrate bei den Kindern und Jugendlichen liegt mit 43,8% im selben Bereich. Die Wirksamkeit nach RECIST-Kriterien ist in der Publikation dargestellt [7].

Abbildung 1: Waterfall-Plot des besten Ansprechens nach RECIST-Kriterien [7]



4. 3. 2. 3. Symptomatik

Als symptomatische Patienten werden im Dossier nur zwei Patienten mit tumorbedingter Diarrhoe aufgeführt. Das entspricht der Darstellung in der Publikation von 2013. Bei Erwachsenen belastende Symptome wie Schmerzen wurden bei den Kindern nicht dokumentiert.

4. 3. 2. 4. Laborparameter

Weitere Parameter des Ansprechens in der klinischen Überwachung sind Calcitonin- und CEA-Spiegel. Anhand der Calcitonin-Spiegel wurde eine partielle Remission 12 Kindern (75%) und anhand der CEA-Spiegel bei 8 Kindern (50%) gemessen.

4. 3. 2. 5. Lebensqualität

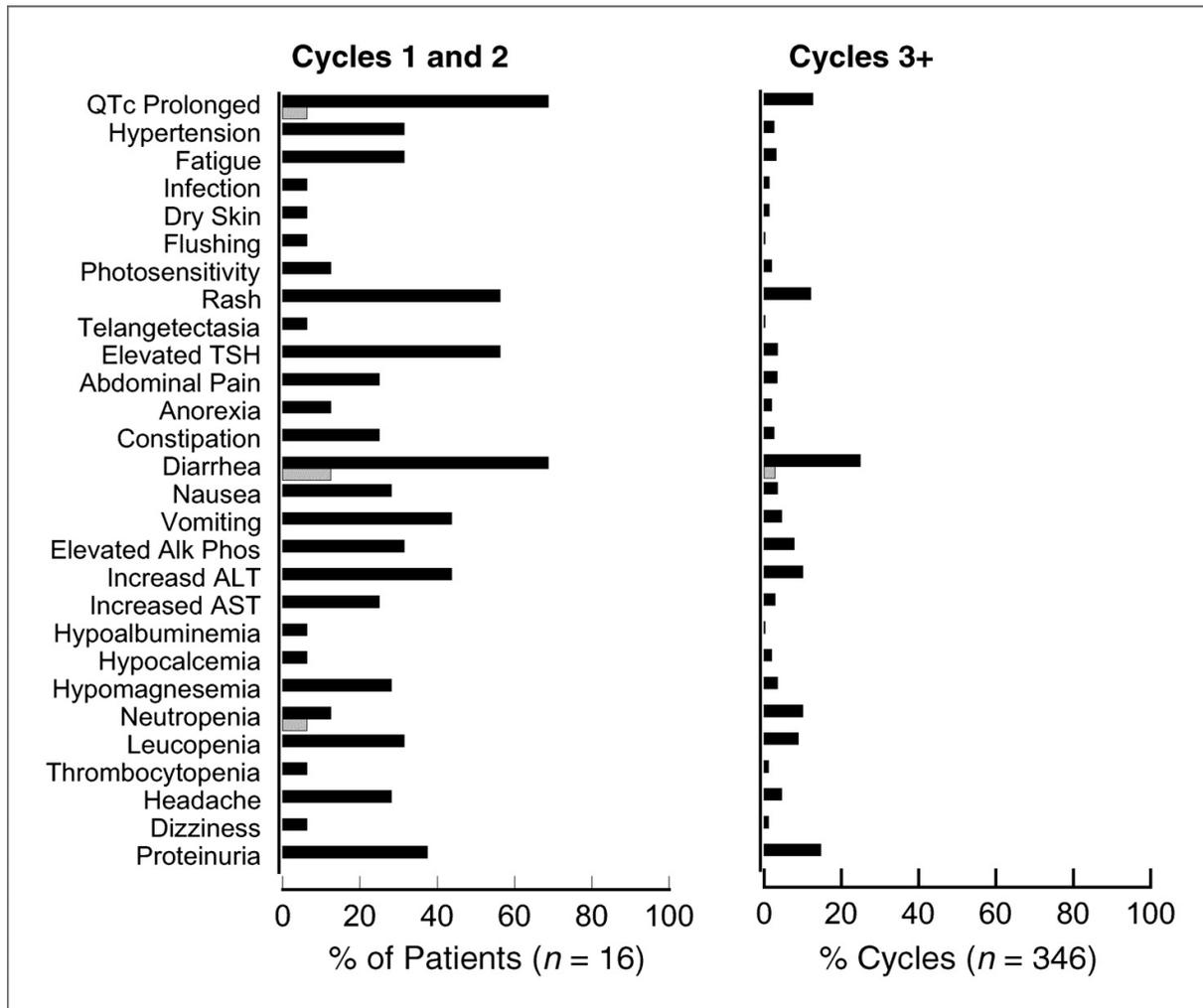
Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden leider nicht erhoben.

4. 3. 2. 6. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aller CTCAE Grade, die bei mehr als 5% der mit Vandetanib behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Diarrhoe (+30,4%), Hautausschlag (+35,6%), Hypertonie (+22,5%) und Cephalgie (+16,0%).

Die Nebenwirkungen bei Kindern aus der Studie sind graphisch in der Publikation dargestellt, siehe Abbildung 2.

Abbildung 2: Nebenwirkungen in den ersten beiden und den nachfolgenden Therapiezyklen [7]



5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das fortgeschrittene medulläre Schilddrüsenkarzinom ist eine seltene Erkrankung, im Kindesalter ist sie noch viel seltener. Die geschätzte Zahl der in Deutschland pro Jahr zu behandelnden Patienten liegt unter 5.

Zur Erfassung der Wirksamkeit und der Sicherheit liegen Daten einer Phase I/II-Studie und Einzelfallberichte vor. Diese deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit bei Kindern derjenigen bei Erwachsenen vergleichbar ist.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Deutsches Kinderkrebsregister. Jahresbericht / Annual Report 2015 [online]. http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/f474d594c6b5a8805c4e629db249872e05d69ddb/jb2015_s.pdf.
3. Starenki D, Park PI: Pediatric medullary thyroid carcinoma. J Pediatr Oncol 3:29-37, 2015. DOI: 10.14205/2309-3021.2015.03.02.1

4. Wells SA Jr, Asa LS, Dralle H et al.: Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25:567-610, 2015. DOI: [10.1089/thy.2014.0335](https://doi.org/10.1089/thy.2014.0335)
5. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30:134-141, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.35.5040](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.5040)
6. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vandetanib (Absatz 5b), Dossier des pharmazeutischen Herstellers. 2013. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/62/>
7. Fox E, Widemann BC, Chuk MK et al.: Vandetanib in Children and Adolescents with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Associated Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res* 19:4239-4248, 2013. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0071](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0071)
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller S et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31:3639-3946, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.48.4659](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.4659)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Antje Redlich und Prof. Dr. Peter Vorwerk (Universitätsklinik Magdeburg, Leiter Arbeitsbereich Pädiatrische Hämatologie / Onkologie, Studienleiter GPOH-MET maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter Universitätskinderklinik Magdeburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand